

PRODUCTION OF (-)-1-BENZYL-4-((5,6-DIMETHOXY-1-INDANON)-2-YL)METHYLPYPERIDINE

Patent number: JP4187674
Publication date: 1992-07-06
Inventor: IIMURA YOICHI; KAJIMA TAKASHI; ARAKI SHIN;
SUGIMOTO HACHIRO; KIYOFUJI NOBUO;
KUMOBAYASHI HIDENORI
Applicant: EISAI CO LTD; TAKASAGO PERFUMERY CO LTD
Classification:
- international: A61K31/445; B01J31/24; C07D211/32; C07B61/00;
A61K31/445; B01J31/16; C07D211/00; C07B61/00;
(IPC1-7); A61K31/445; B01J31/24; C07B61/00;
C07D211/32
- european:
Application number: JP19900320055 19901121
Priority number(s): JP19900320055 19901121

[Report a data error here](#)

Abstract of JP4187674

PURPOSE: To obtain a compound useful as a medicine in ultrahigh optical purity and high yield by asymmetrically hydrogenating a methylpyridine derivative in the presence of a ruthenium-phosphine complex catalyst. CONSTITUTION: (E)-1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yldeny]methylpyridine expressed by formula I is hydrogenated in the presence of an optically active ruthenium-phosphine complex catalyst in a solvent such as methylene chloride at 25-75 deg.C under 4-100kg/cm² pressure for 24-168hr by passing hydrogen therethrough to afford the objective substance, expressed by formula II, having inhibitory action on acetylcholinesterase and useful as a therapeutic agent for Alzheimer's diseases. At least one or more of compounds expressed by formulas III, IV and V (X is halogen; Y is H, amino, acetylamino, etc.; R<1> is H or lower alkyl; A and Z are ClO₄, BF₄, etc.; n is 1 or 2) are used as the ruthenium-phosphine complex.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

④ 公開特許公報 (A) 平4-187674

⑤ Int. CL⁵C 07 D 211/32
S 01 J 31/24

識別記号

序内整理番号

9165-4C

④ 公開 平成4年(1992)7月6日

※

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

④ 発明の名称 (一) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンの製造方法

④ 特願 平2-320055

④ 出願 平2(1990)11月21日

④ 発明者 錦村 淳一	茨城県新治郡桜村天久保2-23-6 メゾン学園103
④ 発明者 機間 雄	茨城県新治郡桜村梅園2-2-1
④ 発明者 浅木 伸	茨城県新治郡桜村竹園2-11-6 オーマンション401
④ 発明者 杉本 八郎	茨城県牛久市柏田町3073-13
④ 出願人 エーディ株式会社	東京都文京区小石川4丁目6番10号
④ 出願人 高砂香料工業株式会社	東京都港区高輪3丁目19番22号
④ 代理人 弁理士 吉谷 翠	外3名

最終頁に続く

1. 発明の名称

(一) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンの製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 次式 (I)

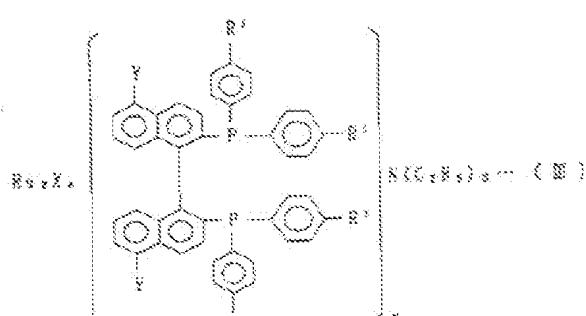


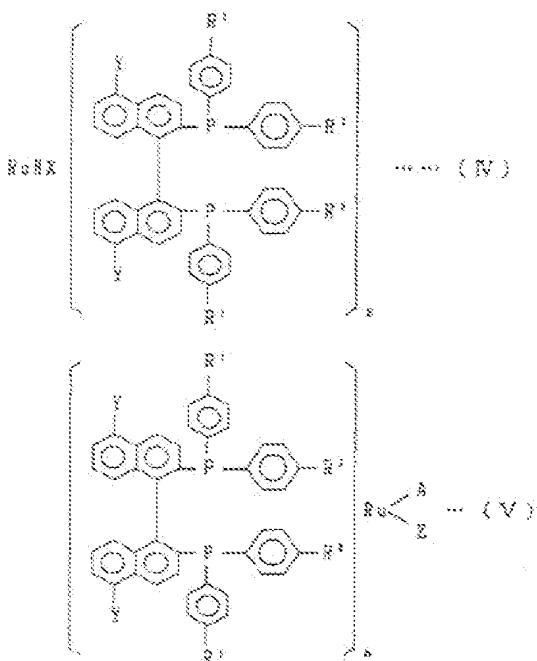
で表わされる (一) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンを、光学活性なルチニウム-ホスフィン錯体が、次式 (II)、(III) または (IV) で表わされる化合物から選択される一つまたは二つ以上である請求項1記載の (一) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンの製造方法。



で表わされる (一) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンの製造方法。

2. 光学活性なルチニウム-ホスフィン錯体が、次式 (II)、(III) または (IV) で表わされる化合物から選択される一つまたは二つ以上である請求項1記載の (一) -1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンの製造方法。





(式(Ⅲ)、(IV)、(V)において、R¹はハロゲン原子を示し、Yは水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基またはスルホン酸基を示す。)

体間に生理活性が異なる場合がしばしば観察される。

このことは、本発明者らの一部が見い出したアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルカロイド、アセチルコリニンなどの治療に有効であり、すでに特許出願した(特開昭64-78151号)「1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンにもあられる。すなわち、上記インダノン誘導体の光学活性体のアセチルコリンエステラーゼ阻害度は、左旋性化合物のIC₅₀が4.8μM、右旋性化合物のIC₅₀が7.7μMとなっている。

この(1)-(1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルビペリジンは、例えば前記した特開昭64-78151号公報に開示された方法によってラセミ体を合成し、これを適切な方法で光学分割することによって得られる。方法としては、種々考えられるが、例えば光学異性体分離用カラムを用いる方法などがある。

示し、R¹は水素原子または直鎖もしくは分枝鎖の低級アルキル基を示し、X及びYはそれぞれC₁H₃、F₂H₃、BF₃またはPF₃C₆H₅（ここでR²はアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキル置換基を有しているてもよいフェニル基、オーキノアルキル基またはオーキノフェニルアルキル基を示す）か、あるいはR¹とR²が一緒にになってアルキレンジカルボキシ基を形成するものを示し、Zは1または2を示す。)

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は医薬品として有効な(1)-(1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンの製造方法に関するものであり、上記光学活性体を純粋にかつ効率よく製造する方法に関するものである。

【発明の背景および先行技術】

生理活性のある有機化合物は、その光学異性

【発明が解決すべき課題】

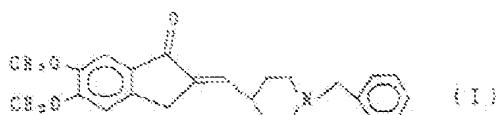
しかしながら、このラセミ体の光学分割によって光学異性体を製造する方法は、目的の光学異性体を取得するにあたり、逆の立体配置をもつ鏡像体は不用となり、経済性に乏しいという欠点を有する。

従って、(1)-(1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンのみを純粋に、効率よく製造する方法の開発が望まれている。

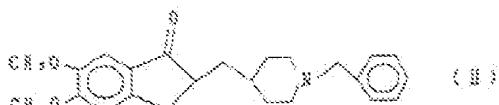
【課題を解決するための手段】

そこで本発明者は、かかる課題を解決すべく種々検討してきた結果、ルテニウム-ホスフシン錯体を使用する不斉水素化反応によって、(1)-(1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンが高い光学純度で得られることを見い出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次式(1)

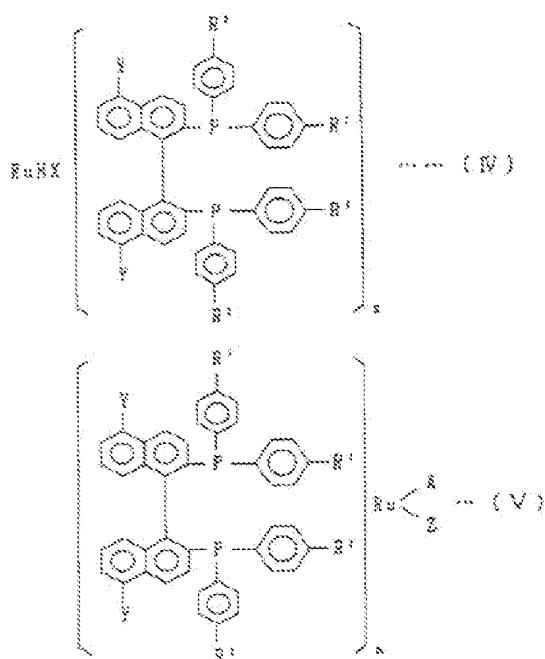
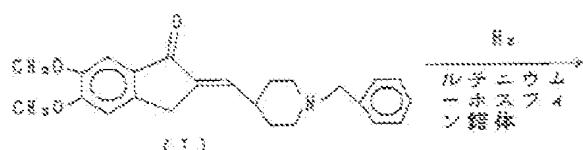


で表わされる (II) - 1-ベンジル - 4 - ((5,6-ジメトキシペニンダノン) - 2 - イミダゾール) メチルビペリジンを、光学活性なルチニウム - ホスフィン錯体の存在下に不斉水素化することを特徴とする、式 (II)

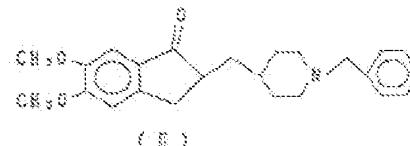


で表わされる (-) - 1-ベンジル - 4 - ((5,6-ジメトキシペニンダノン) - 2 - イル) メチルビペリジンの製造方法を提供するものである。

本発明方法を反応式で示せば次の通りである。

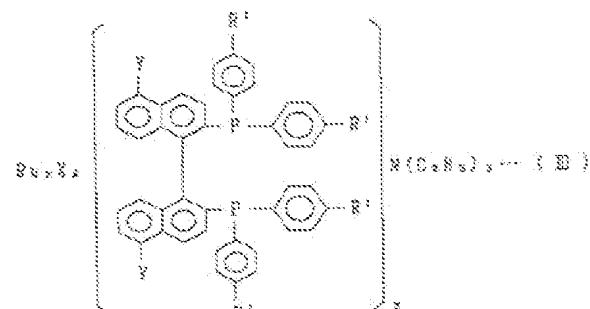


(式 (III)、(IV)、(V)において、 \textcircled{x} はハロゲン原子を示し、 \textcircled{y} は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基またはスルホン酸基を示す。)



本発明の原料化合物 (I) は、特開昭64-79151 等公報に開示された方法によって製造されるものである。

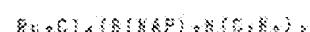
本発明において触媒として使用される光学活性なルチニウム - ホスフィン錯体としては、次式 (III)、(IV) または (V) で表わされるルチニウム錯体に光学活性なホスフィン錯体が配位した化合物が挙げられる。



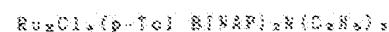
\textcircled{x} は水素原子または直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基を示し、 \textcircled{y} 及び \textcircled{z} はそれぞれ C_1H_x 、 PF_3 、 BF_3 または R^2COOR （ここで R^2 はアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルキル鹽基を有していてもよいフェニル基、 α -アミノアルキル基または α -アミノフェニルアルキル基を示す）か、あるいは x と y が一緒に組んでアルキレンジカルボキシ基を形成するものを示し、 \textcircled{z} は 1 または 2 を示す。）

式 (III)、(IV)、(V) で表わされるルチニウム - ホスフィン錯体に含まれる錯体のうち、具体的な代表的な例を示せば次のとおりである。

式 (III) で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。



(BINAP は $2,2'$ -ビス (ジフェニルホスフィノ) - $1,1'$ -ビナフチルを表わす。)



(p -Tol-BINAP は $2,2'$ -ビス (ジ- p -トリフルオロスフィノ) - $1,1'$ -ビナフチルを表わす。)

$\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{p-t-Bu-BINAP})_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)_2$
(p-t-Bu-BINAP は、2,2'-ビス(ジエチルアミノ)スチリーブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-セビナフキルを表わす。)

$\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{t-}\text{Bu}-\text{BINAP})_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)_2$
(t-アミチルアミノBINAP は、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-5,5'-ジアセチルアミノ-1,1'-ビナフチルを表わす。)

式(V)で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。

$\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{BINAP}))_2$

式(V)で表わされる錯体の代表的なものを次に例示する。

$\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{BINAP}))_2$

$\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{BINAP}))_2$

$\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{BINAP}))_2$

(t-Bu は、ターンチャリーブチル基を表わす。)

$\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{BINAP}))_2$

$\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{BINAP}))_2$

を原料とし、これと種々のカルボン酸塩をメタノール、エタノール、ミーブタノール等のアルコール溶媒中で、約20~110℃の温度で3~15時間反応させた後、溶液を留去して、エーテル、エタノール等の溶媒で目的の錯体を抽出した後、純化すれば粗製の錯体が得られる。更に酢酸エチル等で再結晶して精製品を得ることができる。例えば、鉄酸ソーダを用いた場合は、

$\text{Ru}((+)\text{又は}(-)-\text{BINAP})(\text{OCOC}_2\text{H}_5)_2$ を得ることができるし、この得られたジアセテート錯体にトリクロロ酢酸を塩化メチレンを溶媒として約25℃で10時間反応せしめて。

$\text{Ru}((+)\text{又は}(-)-\text{BINAP})(\text{OCOCF}_3)_2$ を得ることができます。

本発明の反応は、式(I)で表わされる化合物に上記ルテニウム-ホスフィン錯体を添加し、これに水素を通じることにより実施される。これらのルテニウム-ホスフィン錯体は、通常式(V)、(VI)または(V)で示されるものの一つを用いるが、場合によつては、二つ以上用

$\text{Ru}(\text{p-Tol-BINAP})(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$

$\text{Ru}(\text{p-t-Bu-BINAP})(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$

$\text{Ru}(\text{t-}\text{Bu}-\text{BINAP})(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$

$\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$

$\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{O}_2\text{CCF}_3-\text{i-Pr})_2$

(i-Pr は、イソブチル基を表わす。)

$\text{Ru}(\text{p-Tol-BINAP})_2(\text{ClO}_4)_2$

$\text{Ru}(\text{p-Tol-BINAP})_2(\text{PF}_6)_2$

$\text{Ru}(\text{p-Tol-BINAP})(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$

式(V)および(VI)で表わされる錯体は、例えば特開昭61-63680号公報に開示された方法によって、 $\text{Ru}(\text{Cl}_2(\text{CO}))$ （式中、COは1,5-シクロオクタジエンを示す）と、BINAP 誘導体及びトリエチルアミンをトルエン中、窒素雰囲気下に加えることにより得ることができます。また式(V)で表わされる錯体は、特開昭62-265293号公報に開示されている方法に従って、 $\text{Ru}(\text{Cl}_2((+))\text{又は}(-)-\text{BINAP}\text{誘導体})_2(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)_2$

いてもかまわない。

好ましい実施態様としては、例えばまず式(I)で表わされる化合物とルテニウム-ホスフィン錯体の混合物を例えば塩化メチレン等の溶媒に溶解し、オートクレーフ中にて水素を通じることによって行なわれる。

反応条件、すなわち、水素圧、反応温度、反応時間、使用する触媒の量は触媒の種類によって適宜決定される。

一般に水素圧は4~100kg/cm²、反応温度は25~75℃、反応時間は24~180時間が好ましい。

反応終了後、分液操作等によって触媒を除去し、減圧蒸留、乾燥を行なえば、式(V)で表わされる目的化合物が極めて高い光学純度で、かつ高収率で得られる。

[作用並びに発明の効果]

驚くして得られる(+)-(+)ベンジル-4-[(2,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-メチル]メチルビペリジン(V)は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に極めてアルツハ

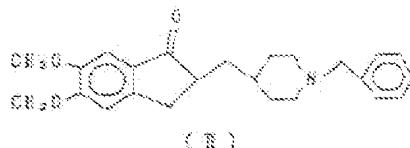
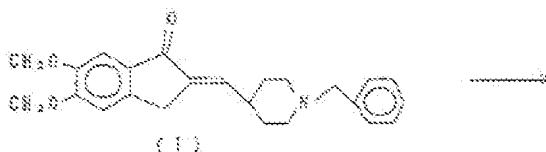
第二章 简单的数学模型

このように本発明方法を利用すれば、その製造工程中に例ら光学分割等の経済的に不利な工程を経ることなく、(一)～トーベンジル～4-(45.6-ジメチルキシ-1-イソダノブ)-2-イソル)メチルビペリジン(II)を装置に効率よく製造することができる。すなわち、従来の如く光学分割する必要がないので、経済的に極めて有利であり、本発明は工業上価値のある方法である。

卷之三

次に発明権を挙げて本発明を詳説に説明するが、本発明はこれらの中には複数含まれるところがあるが、このうち最も重要な発明である。

なお、実施例は全て以下の反応式に基づくものである。



162

あらかじめ酸素置換を行なった100 ml 沢村テラスフラスコに、(B) - (+)-ベンジル-4-[(S,S)-ジメトキシマーイソダノン]-2-メチルエーテル) メチルビペリジン (1) 2.0 g (5.3 mmol) および錯体 $\text{Ba}_{2}\text{Cl}_2 \cdot ((\text{B}) - (-)-\text{BINAP})$ (0.2 g) を秤取し、続いて塩化メチレン30 ml を加えて溶解とした。本溶液を100 ml のステンレス製オートクレーブに移し、水素圧 (77 kPa / ml) 、50°C で30分攪拌した後、密栓に戻し、140 時間攪拌した。塩化メチレンを減圧下 (20 mmHg) に留去し、残渣を0.1% 硫酸100 ml を加え硫酸塩 ($\text{pH} = 2$) とした。酢酸エチル50 ml で2回抽出により触媒を抽出分離し、水層は炭酸ナトリウム水溶液を加え、 $\text{pH} = 9$ とし、水層を塩化メチレン30 ml で2回抽出し、

卷之三十一

卷之三

三

あらかじめ窒素置換を行なった100 mL 純付フラスコに無水化合物（1）2.0 g (5.8 mmol) やび錯体 RuCl₂·(PPh₃)₃ (2) = (1) - 81.882 g (0.083 mol) 44.5 mg (0.045 mmol) を転取し、以下実験例1と同様の操作でテトラヒドロワラン中で反応を行なって、目的化合物（3）1.75 g (収率87%)を得た。化学純度は86%、光学純度は86%eeであった。

三

あらかじめ窒素置換を行なった100 mL 純付フラスコに原料化合物(1) 8.0 g (53mmol) および錯体 $\text{AgCl} \cdot (\text{L}) - (-) - p\text{-Tol BIS(EP)}$, $n(\text{C}_{20}\text{H}_{32})_2$ 45.0 g (0.025mmol) を溶解し、以下実験例1と同様の操作を行なって、目的化合物(3) 1.75 g (収率67%) を得た。化学純度は 95.7%、光學純度は 97.6% ee であった。

なが、（—）～1～ペジル～3～（6,6～

抽出液に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、減圧下（30 mmHg）に塗化メチレンを留去し、更に高真空（1 mmHg）下に乾燥して、（-）-1-ベンジル-ミー-（5,6-ジメトキシ-1-イソダノン）-2-イル）メチルビペリジン（II）1.72 g（収率 86.4%）を無色の結晶として得た。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分析の結果、化学純度は91.3%、また光学純度は97.0%eeであった。なお、HPLCの条件は以下の如くとおりである。

卷之三

1996-1997

總曲率：水／アセトニトリル／過塩素酸 = 600
/ 400 / .6

卷之三

卷之三

卷之三

カナル：CENTRAL CELL OD. 4.6 × 250mm
露出線：ヘキサン／イソブチルアルコール
トリテルアミン：785/387/31

ジメトキシマー＝イングノン) - 2 - イル) メチルビペリジン (II) の物理値およびスペクトルデータは次のとおりである。

融点 : 104~104.5℃

(δ) $^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.24~1.42 (s, 3H),

1.54 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.75~1.87
(s, 2H), 2.04 (s, 2H), 2.65~2.77 (s, 2H),
2.85~2.97 (s, 2H), 3.27 (dd, J = 8 Hz, J = 16
Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.92 (s,
2H), 7.04 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.2~7.4 (s,
6H)

δ_2 : s, 278

出願人代理人 吉谷 翁
(外 3名)

第1頁の続き

④Int. Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号
// A 61 X 81/445	AAM	7252-4C
C 07 B 61/00	300	

⑤発明者 濑藤 優夫	神奈川県横浜市保土ヶ谷区戸ヶ谷町298-46 保土ヶ谷 第1番風フラット106
⑤発明者 駒林 秀徳	神奈川県茅ヶ崎市中海岸1-4-39